

PCT

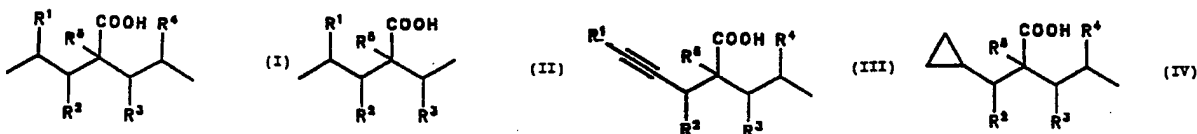
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

| | | |
|---|------------------|---|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07C 53/128, 53/132, 57/03 C07C 57/18, 51/00, A61K 31/19</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/06743 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. März 1994 (31.03.94)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE93/00861 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. September 1993 (10.09.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 31 085.7 12. September 1992 (12.09.92) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: NAU, Heinz [DE/DE]; Hegauer Weg 43, D-14163 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BOJIC, Ursula [DE/DE]; Grunewaldstr. 27, D-12165 Berlin (DE). HAUCK, Ralf-Siegbert [DE/DE]; Steglitzer Damm 72, D-12169 Berlin (DE). ELMAZAR, Mohamed Mohey, Eldin [EG/EG]; 6 Ahmed El-Shediak Str. Ard, El-Golf, Heliopolis, Cairo (EG).</p> | | <p>(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> |

(54) Title: ANALOGUES OF VPA USED AS ANTI-EPILEPTICA

(54) Bezeichnung: VPA-ANALOGE ANTIEPILEPTIKA



(57) Abstract

The invention concerns compounds which are effective anti-epileptica but have only a low sedative or teratogenic action and which have formulae (I), (II), (III) or (IV), the compounds of formulae (I) and (II) may also have multiple unsaturated bonds, R¹, R², R³ and R⁴, independently of each other, being hydrogen or a C₁ to C₆ alkyl group and R⁵ being hydrogen or a C₁ to C₂ alkyl group. In compounds of formulae (I) and (II), at least one of the groups R¹ to R⁴ is different from hydrogen. The compounds of formula (I), when the carbon atom at the 2-position is at a centre of asymmetry, and the compounds of formulae (II), (III) and (IV) are in the form of their racemate, pure enantiomers or a mixture of their enantiomers different from the racemate. The invention also concerns pharmaceutically tolerated salts of these compounds.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung liefert Verbindungen, die wirksame Antiepileptika sind und dabei nur geringe sedierende und teratogene Wirkung zeigen und die Formel (I), (II), (III) oder (IV), wobei die Verbindungen der Formeln (I) und (II) auch ein- oder mehrfach ungesättigt sein können, aufweisen, in denen R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe sind, R⁵ Wasserstoff oder eine C₁-C₂-Alkylgruppe ist und bei den Verbindungen der Formeln (I) und (II) mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ von Wasserstoff verschieden ist, wobei die Verbindungen der Formel (I) für den Fall, daß am Kohlenstoffatom in der 2-Position ein Asymmetriezentrum vorhanden ist, und die Verbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) in Form ihres Racemats, ihrer reinen Enantiomere oder eines vom Racemat verschiedenen Gemisches ihrer Enantiomere vorliegen, und pharmazeutisch verträglichen Salze derselben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | FI | Finnland | MR | Mauritanien |
| AU | Australien | FR | Frankreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GA | Gabon | NE | Niger |
| BE | Belgien | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GN | Guinea | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | GR | Griechenland | NZ | Neuseeland |
| BJ | Benin | HU | Ungarn | PL | Polen |
| BR | Brasilien | IE | Irland | PT | Portugal |
| BY | Belarus | IT | Italien | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | JP | Japan | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KR | Republik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KZ | Kasachstan | SI | Slowenien |
| CI | Côte d'Ivoire | LI | Liechtenstein | SK | Slowakische Republik |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | SN | Senegal |
| CN | China | LU | Luxemburg | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LV | Lettland | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | MC | Monaco | UA | Ukraine |
| DE | Deutschland | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| DK | Dänemark | ML | Mali | UZ | Usbekistan |
| ES | Spanien | MN | Mongolei | VN | Vietnam |

VPA-analoge Antiepileptika

Die Erfindung betrifft Verbindungen, die Analoge der Valproinsäure sind, ihre Verwendung als Antiepileptikum und ihre Herstellung.

Epilepsie ist eine chronische Krankheit, an der etwa 0,5 % bis 2 % der Bevölkerung leidet. Als Antiepileptikum ist beispielsweise Valproinsäure (2-n-Propylpentansäure) vorgeschlagen worden. Neben der antiepileptischen (antikonvulsiven) Wirkung kann Valproinsäure jedoch zu teratogenen und sedierenden (neurotoxischen) Effekten führen. Fast 1 % aller schwangeren Frauen leiden an Epilepsie. Das Mißbildungsrisiko für Kinder von Müttern mit Epilepsie ist um das 1½- bis 3-fache höher als bei gesunden Müttern. Die gesteigerte Inzidenz der Fehlbildungen ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt, wobei neben den Antiepileptika auch genetische Faktoren sowie Form und Schwere der Epilepsie eine Rolle spielen können. Auch bei Valproinsäure hat sich erwiesen, daß vermehrt Kinder mit Mißbildungen zur Welt kamen.

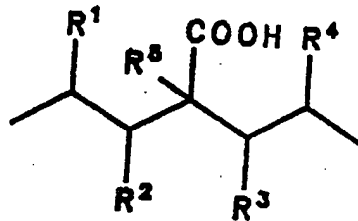
Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, weitere gleich stark oder stärker antiepileptisch wirkende Verbindungen zu finden, die eine geringere Teratogenität als Valproinsäure aufweisen und

nur gering sedativ wirken. So sind beispielsweise 2-n-Propyl-2-pentensäure, 2-n-Propyl-3-pentensäure, 2-n-Propyl-4-pentensäure und 2-n-Propyl-4-pentinsäure getestet worden. Die antiepileptische Wirkung dieser Substanzen ist jedoch geringer als die der Valproinsäure, die letzteren der erwähnten Substanzen sind im Tierversuch auch teratogen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die wirksame Antiepileptika sind und dabei nur geringe sedierende und teratogene Wirkung zeigen.

Diese Aufgabe wird durch Verbindungen mit der Formel

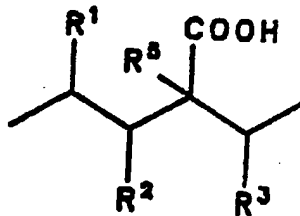
15



(I),

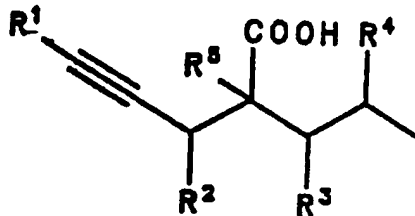
20

25



(II),

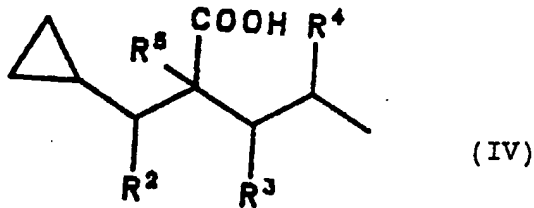
30



(III)

35

oder

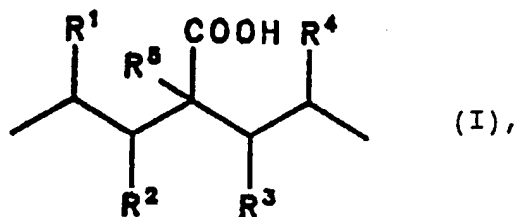


5

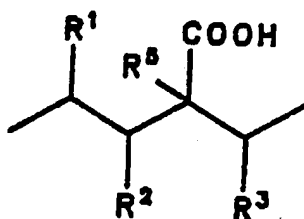
wobei die Verbindungen der Formel (I) und (II) auch ein- oder mehrfach ungesättigt sein können, in denen R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe sind, R⁵ Wasserstoff oder eine C₁-C₂-Alkylgruppe ist und bei den Verbindungen der Formeln (I) und (II) mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ von Wasserstoff verschieden ist, wobei die Verbindungen der Formel (I), wenn am Kohlenstoffatom in der 2-Position ein Asymmetriezentrum vorhanden ist, in Form ihres Racemats, ihrer reinen Enantiomere oder eines vom Racemat verschiedenen Gemisches ihrer Enantiomere vorliegen und die Verbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) in Form ihrer reinen Enantiomere oder eines vom Racemat verschiedenen Gemisches ihrer Enantiomere vorliegen, wobei die Verbindungen der Formel (III), wenn sie an mindestens an einer anderen als der 5-Position alkyliert sind, und die Verbindungen der Formel (IV), wenn sie mindestens einfach alkyliert sind, auch in Form ihres Racemats vorliegen, sowie pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.

25

Das erfindungsgemäße Antiepileptikum umfaßt eine Verbindung der Formel

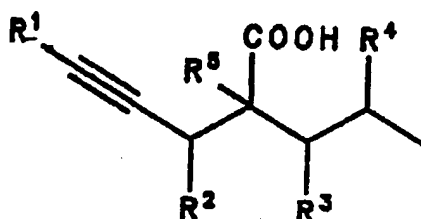


5



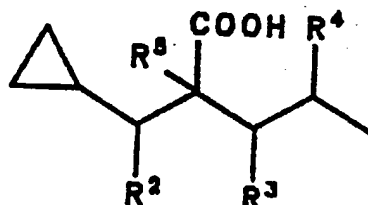
(II),

10



(III)

15 oder



(IV),

20

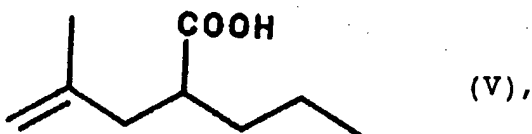
wobei die Verbindungen der Formeln (I) und (II) auch ein- oder
 25 mehrfach ungesättigt sein können, umfaßt, in denen R^1 , R^2 , R^3 und
 R^4 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1 - C_6 -
 Alkylgruppe sind, R^5 Wasserstoff oder eine C_1 - C_2 -Alkylgruppe ist
 und bei den Verbindungen der Formeln (I) und (II) mindestens
 einer der Reste R^1 bis R^4 von Wasserstoff verschieden ist, wobei
 30 die Verbindung der Formel (I) für den Fall, daß am Kohlen-
 stoffatom in der 2-Position ein Asymmetriezentrum vorhanden ist,
 und die Verbindung der Formeln (II), (III) und (IV) in Form
 ihres Racemats, ihrer reinen Enantiomere oder eines vom Racemat
 verschiedenen Gemisches ihrer Enantiomere vorliegen, oder phar-
 35 mazeutisch verträgliche Salze derselben.

Bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

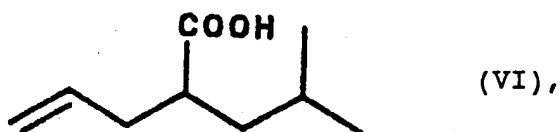
Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß eine zusätzliche Substitution des Valproinsäuregerüsts bzw. eines Homologen desselben (mit kürzeren oder längeren Seitenketten am Kohlenstoffatom in der 2-Position) in den Positionen 5, 4, 3, 2, 2', 3' und/oder 4' durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe eine erhebliche Senkung der teratogenen Wirkung mit sich bringt.

Besonders vorteilhaft ist dieser Effekt, wenn es sich bei dem mindestens einen, die an das C-2-Atom gebundenen Seitenketten verzweigenden Substituenten um eine Methyl- oder Ethylgruppe und insbesondere eine Methylgruppe handelt. Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen mit den Formeln

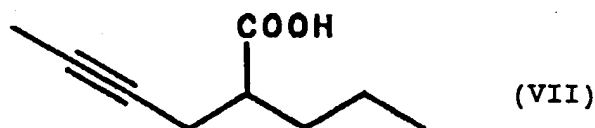
15



20



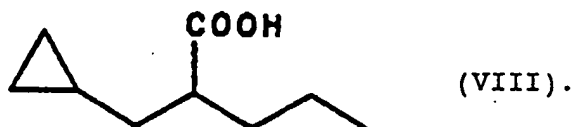
25



30

35

und



Neben der Verzweigung der Seitenketten ist daher bei den Verbindungen (I) und (II) vorzugsweise am Kohlenstoffatom in der 4-Position und/oder der 2'-Position ferner eine ungesättigte C-C-Bindung, insbesondere eine Doppelbindung vorhanden.

5

Für den Fall, daß das Kohlenstoffatom in der 2-Position ein Asymmetriezentrum ist, sind die Verbindungen sowohl in Form ihres Racemats als auch ihrer reinen Enantiomere oder eines vom Racemat verschiedenen Gemisches ihrer Enantiomere antiepilep-
10 tisch wirksam, wobei die Teratogenität in jedem dieser Fälle gering ist. Besonders gering ist die Teratogenität bei den jeweiligen R-Enantiomeren.

15 Außer den freien Carbonsäuren können auch deren pharmazeutisch verträglichen Salze wie die Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze eingesetzt werden. Der antiepileptische bzw. antikonvulsive Effekt ist unabhängig davon, ob das jeweilige R- oder S-Enantiomer oder ein Enantiomerengemisch vorliegt, d.h. er ist
20 von der diesbzüglichen Stereochemie unabhängig (nicht stereoselektiv).

Neben der verringerten teratogenen Wirkung ist auch die sedative Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber derjenigen
25 der Valproinsäure erheblich verringert und konnte teilweise nicht festgestellt werden.

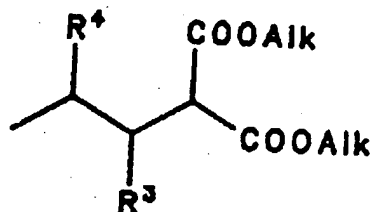
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher ausgezeichnet als Antiepileptika geeignet.

30

Die Synthese archiraler und racemischer Carbonsäuren erfolgt in Anlehnung an die allgemein bekannte Malonestersynthese, indem ein 2-Alkylmalonsäuredialkylester, z.B. der Diethylester, mit der Formel

- 7 -

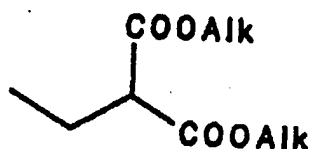
5



(IXa)

oder

10

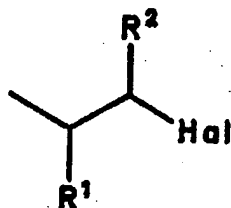


(IXb)

15 Alk = Methyl, Ethyl

mit einer Base wie beispielsweise Natriumethylat deprotoniert
und mit einem Alkylierungsmittel der Formel

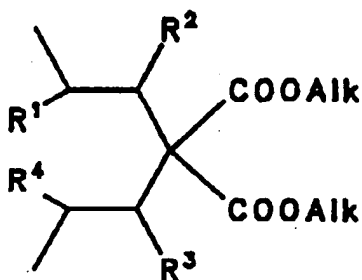
20



(X)

25

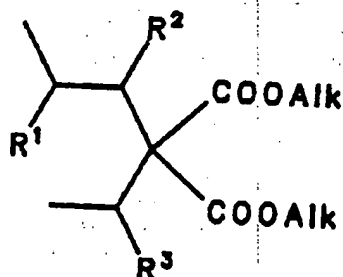
am Kohlenstoff in der 2-Position alkyliert wird. Der dialkylier-
te Malonsäuredialkylester der Formel



(XIa)

oder

5



(XIIb)

10

wird anschließend alkalisch, z.B. mit Kaliumhydroxid in einem Wasser/Ethanol-Gemisch, verseift und unter Erhitzen decarboxyliert, um die gewünschte Carbonsäure zu liefern. In Abhängig-

15 keit von der eventuell in dem gewünschten Produkt vorhandenen Ungesättigtheit, können der als Ausgangsverbindung eingesetzte Malonester oder das Alkylierungsmittel an den betreffenden Positionen auch ungesättigt sein.

20

Allgemeine Synthesevorschrift:

3,1 g (135 mMol) Natrium werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 25,6 ml (125 mMol) 2-n-Alkylmalonsäurediethylester in 50 ml absolutem Ethanol versetzt. Anschließend werden

25 150 mMol frisch destilliertes Alkylhalogenid (RX, siehe die genauen Bezeichnungen bei der Beschreibung der einzelnen Verbindungen) so zugetropft, daß die Reaktionsmischung gerade siedet und bis zum Reaktionsende unter Rückfluß gekocht (ca. 4 bis

30 12 Stunden). Ethanol wird im Wasserstrahlvakuum entfernt; ausgefallenes Natriumhalogenid wird in 150 ml Wasser aufgenommen, mit verdünnter HCl angesäuert (pH < 2) und mit Diethylether ausgeschüttelt (3 x 200 ml). Die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum abgezogen.

35 Der zurückbleibende dialkylierte Malonester wird durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum gereinigt und zu einer

- Lösung von 20,3 g (350 mMol) Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser und 100 ml Ethanol gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Verseifung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt (12 Stunden). Ethanol wird im Wasserstrahlvakuum abgezogen, der wäßrige
- 5 Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt und mit Diethylether ausgeschüttelt (3 x 300 ml). Die organische Phase wird verworfen, die wäßrige wird unter Rühren, tropfenweise mit konzentrierter HCl angesäuert ($\text{pH} < 2$) und mit Diethylether ausgeschüttelt (3 x 300 ml). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet
- 10 und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Die rohe dialkylierte Malonsäure wird ohne weitere Reinigung im Ölbad auf 160 bis 180°C erhitzt und nach beendeter Decarboxylierung (4 Stunden) 2 mal im Hochvakuum destilliert.
- 15 Die chromatographischen und massenspektroskopischen Untersuchungen wurden wie folgt durchgeführt:
- a) Chromatographieverfahren
- Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten
- 20 mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,2 mm Schichtdicke) verwendet. Neben der UV-Detektion wurde zur Sichtbarmachung von Substanzflecken die Kieselgelplatten mit halbkonzentrierter Schwefelsäure besprüht und auf ca. 150°C erwärmt. Als Laufmittel dienten Gemische aus n-Hexan
- 25 und Essigsäureethylester (V/V). Bei der Untersuchung der α -verzweigten Carbonsäuren wurde das folgende Laufmittelgemisch verwendet: 75 ml n-Hexan + 20 ml Essigsäureethylester + 5 ml Essigsäure. Die präparative Säulenchromatographie wurde an Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm, 230 - 400 mesh
- 30 ASTM) der Firma Merck unter Anwendung der Flash-Technik (Still et al. J. Org. Chem. 43, 2923 - 2925 (1978)) durchgeführt.
- b) Massenspektroskopie (GC-MS-Kopplung)
- 35 Die Massenspektren der TMS-Carbonsäuren wurden mit Hilfe einer GC-MS-Kopplung der Firma Hewlett Packard erhalten: (a)

Der GC, Typ HP 5890 A, war mit einer HP-1 Kapillarsäule (12 m Länge x 0,2 mm Innendurchmesser x 0,33 µm Schichtdicke) bestückt. Helium diente als Trägergas, der Gasvolumenfluß betrug 0,5 ml/min. Die Temperatur des Injektors war 250°C, sie initiale Säulentemperatur, die für 1 Minute konstant gehalten wurde, 70°C. Die Temperatur wurde kontinuierlich auf 170°C erhöht, je 10°C/min und 1 Minute konstant gehalten. (b) Das Massenspektrometer, Typ 5971 MSD, wurde im Scan-Sensitivity-Electron Impact Ionization Modus zwischen den Massen (m/z) 60 und 270 betrieben. Die Ionisierungsenergie betrug 70 eV. Die Ionenquellentemperatur war 180°C und das GC-Interface wurde auf 280°C gehalten. Das MSD Datensystem, Hewlett Packard G 1030 A Chem Station, diente zur Aufnahme der Spektren. Die relativen prozentualen Intensitäten der Ionen wurden auf das Trimethylsilylanion (m/z = 73) bezogen. Die Carbonsäuren wurden in Methylenchlorid gelöst und durch Zugabe von MSTFA in die TMS-Carbonsäureester überführt (Raumtemperatur, 2h).

20

Beispiel 1R,S-4-Methyl-2-n-propyl-4-pentensäure (V)

Die Synthese erfolgt nach der oben angegebenen allgemeine Vorschrift, wobei 2-n-Propylmalonsäurediethylester und 3-Chlor-2-methylpropen als Ausgangsverbindung bzw. Alkylierungsmittel eingesetzt werden. Die Verbindung wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 (Elutionsmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester/Essigsäure = 94/3/3) gereinigt.

30

Ausbeute: 8,0 g (41 %)
Siedepunkt: 70 bis 71°C/0,1 mbar.
DC: $R_f = 0,57$.

35

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): δ = 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H, 3'-H), 1,20-1,65 (m, 4H, 1'-H, 2'-H), 1,70 (s. 3H, 4- CH_3), 2,07-2,20, 2,28-2,40 (2m, 2H, 3- H_aH_b), 2,48-2,64 (m, 1H, 2-H), 4,72 (d, J = 11 Hz, 2H 5-H), 11,48 (s. (breit), 1H, COOH].

5

$^{13}\text{C-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): δ = 13,87, 20,45, 22,16, 34,08, 40,34, 43,67, 44,53, 112,23, 142,64, 182,63.

GC-MS (TMS-Ester): Retentionszeit = 5,96 Minuten;

10

m/z = 213 (18 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 199 (4 %, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$), 186 (11 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$).

Beispiel 2

15

R,S-2-n-Propyl-4-hexinsäure (VII)

Die Synthese erfolgt nach der oben angegebenen allgemeinen Synthesevorschrift, wobei 2-n-Propylmalonsäurediethylester und 1-
20 Brom-2-butin als Ausgangsverbindung bzw. Alkylierungsmittel eingesetzt werden. 1-Brom-2-butin wurde nach der von K.E. Schulte und Reiss in Chemische Berichte 87, 964-970 (1954) beschriebenen Methode synthetisiert.

25 Ausbeute: 6,9 g (36 %)
Siedepunkt: 94°C/0,2 mbar
DC: R_f = 0,46

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): δ = 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H, 3'-H), 1,28-
30 1,47 (m, 2H, 2'-H), 1,54-1,73 (m, 2H, 1'-H), 1,76 (t, J = 2 Hz, 3H, 6-H), 2,27-2,61 (m, 3H, 2-H, 3-H), 11,45 [s. (breit), 1H, COOH].

$^{13}\text{C-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): δ = 3,32, 13,80, 20,21, 21,18, 33,18,
35 44,68, 75,80, 76,53, 181,55.

GC-MS (TMS-Ester): Retentionszeit = 7,17 Minuten;

$m/z = 211$ (60 %, $M^+ - CH_3$), 184 (24 %, $M^+ - C_3H_6$), 183 (122 %, $M^+ - C_3H_7$).

5

Beispiel 3

R,S-2-(Cyclopropylmethyl)-pentansäure (VIII)

10

Die Synthese erfolgt nach dem oben angegebenen allgemeinen Syntheseverfahren, wobei 2-n-Propylmalonsäurediethylester und Chlormethylcyclopropan als Ausgangsverbindung bzw. Alkylierungsmittel eingesetzt werden.

15

Ausbeute: 9,4 g (48 %)

Siedepunkt: 91-93°C/1,2 mbar

DC: $R_f = 0,58$

20 1H -NMR (270MHz/ $CDCl_3$): $\delta = -0,08-0,12$ (m, 2H, $C_3H_5-H_{trans}$), 0,28-0,48 (m, 2H, $C_3H_5-H_{cis}$), 0,61-0,76 (m, 1H, $C_3H_5-H_a$), 0,89 (t, J = 8 Hz, 3H, 5-H), 1,21-1,68 (m, 6H, 3-H, 4-H, $C_3H_5CH_2$), 2,46 (mc, 1H, 2-H), 12,04 [s (breit), 1H, COOH]. Mit H_a wird das Proton am tertiären Kohlenstoff des Cyclopropanringes bezeichnet. Die
25 anderen Ring-Protonen sind zu H_a cis- bzw. trans-ständig angeordnet (H_{cis} , bzw. H_{trans}).

^{13}C -NMR (170MHz/ $CDCl_3$): $\delta = 4,31, 4,49, 8,99, 13,93, 20,53, 34,17, 37,24, 45,90, 183,52$.

30

GC-MS (TMS-Ester): Retentionszeit = 6,74 Minuten;

$m/z = 213$ (30 %, $M^+ - CH_3$), 199 (89 %, $M^+ - C_2H_5$), 186 (13 %, $M^+ - C_3H_6$).

Beispiel 4 (Vergleichsbeispiel)R,S-2-n-Propyl-4-pentinsäure (XII)

- 5 Die Synthese erfolgt nach der oben angegebenen allgemeinen Synthesevorschrift, wobei 2-n-Propylmalonsäurediethylester und Propargylchlorid als Ausgangsverbindung bzw. Alkylierungsmittel eingesetzt werden.
- 10 Ausbeute: 7,7 g (44 %)
Siedepunkt: 75-76°C/0,7 mbar
Lit.: 82-83°C/2 Torr [Cerbai et al. Farmaco, Ed. Sci, 27, 217 -234 (1971)].
DC: $R_f = 0,40$
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): $\delta = 0,94$ (t, $J = 8$ Hz, 3H, 3'-H), 1,28-1,50 (m, 2H, 2'-H), 1,57-1,81 (m, 2H, 1'-H), 2,02 (t, $J = 2,5$ Hz, 5-H), 2,35-2,53 (m, 2H, 3-H), 2,54-2,70 (m, 1H, 2-H), 12,00 (s. 1H, COOH).
- 20 $^{13}\text{C-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): $\delta = 13,71, 19,95, 20,65, 33,02, 44,05, 69,92, 81,06, 181.10$.
- GC-MS (TMS-Ester): Retentionszeit: 5,31 Minuten;
- 25 $m/z = 197$ (32 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 170 (20 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$), 169 (13 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$).

Beispiel 5 (Vergleichsbeispiel)

30

R,S-2-n-Propyl-4-pentensäure (XIII)

- Die Synthese erfolgt nach der oben angegebenen allgemeinen Synthesevorschrift, wobei 2-n-Propylmalonsäurediethylester und
- 35 Allylbromid als Ausgangsverbindung bzw. Alkylierungsmittel eingesetzt werden.

Ausbeute: 8,7 g (49 %)
Siedepunkt: 87-88°C/2,4 mbar
DC: $R_f = 0,65$

5 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): $\delta = 0,91$, (t, $J = 8$ Hz, 3H, 3'-H), 1,30-1,73 (m, 4H, 1'-H, 2'-H), 2,20-2,54 (m, 3H, 2-H, 3-H), 5,02-5,15 (m, 2H, 5-H), 5,80 (mc, 1H, 4-H), 12,05 (s. 1H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): $\delta = 13,84$, 20,36, 33,63, 36,07,
10 45,02, 116,84, 135,18, 182,51.

GC-MS (TMS-Ester): Retentionszeit = 5,01 Minuten;

$m/z = 199$ (37 %, M^+-CH_3), 185 (14 %, $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5$), 172 (29 %, $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_6$).
15

Beispiel 6 (Vergleichsbeispiel)

2-Methyl-2-propylpentansäure (XIV)

20 11,0 ml (70 mMol) 2-n-Propylpentansäure werden zu 150 mMol LDA-Lösung (hergestellt aus 21,0 ml Diisopropylamin in 100 ml THF und 90 ml n-BuLi (1,6 M in n-Hexan)) hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wird auf 50°C erhitzt und kräftig gerührt. Nach
25 beendeter Metallierung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 4,4 ml (70 mMol) Methyljodid hinzugegeben und 2 Stunden gerührt. Nach dem Ansäuern mit 3 molarer HCl (200 ml) wird mit n-Hexan ausgeschüttelt (3 x 200 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die nach De-
30 stillation im Hochvakuum anfallende kristalline Verbindung wird aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 3,5 g (32%)
Siedepunkt: 71°C/0,05 mbar
35 DC: $R_f = 0,62$.

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): δ = 0,91, (t, J = 7 Hz, 6H, 5-H, 3'-H), 1,15 (s, 3H, 2- CH_3) 1,19-1,44 und 1,56-1,68 (m, 8H, 3-H, 4-H, 1'-H, 2'-H), 12,12 (s, breit), 1H, COOH).

5 $^{13}\text{C-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): δ = 14,57, 17,76, 20,95, 41,48, 45,89, 184,94.

GC-MS (TMS-Ester): Retentionszeit = 9,07 Minuten;

10 m/z = 215 (36%, M^+-CH_3), 188 (22%, $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_6$).

Die Alkylierung der Carbonsäuren an der 2-Position mit Alkylhalogeniden ist ganz allgemein mit Hilfe von n-Butyllithium bei
15 erhöhter Temperatur möglich (Pfeffer et al., Alpha-anions of carboxylic acids. II. The formation and alkylation of alpha-metalated aliphatic acids. Journal of Organic Chemistry 37, 451-458 (1972)). Die Methylierung des tertiären Kohlenstoffatoms der Valproinsäure gelingt beispielsweise durch Deprotonierung des α -
20 Wasserstoffatoms am C-2 unter Verwendung von n-Butyllithium in Hexan bei 50°C und anschließende Methylierung mit Methyljodid bei Raumtemperatur in 32 %-iger Ausbeute. Entsprechend diesem Verfahren können auch die übrigen 2-alkylierten Carbonsäuren hergestellt werden.

25

Synthese enantiomerer Carbonsäuren

Zur Synthese enantiomerer Carbonsäuren können chirale Auxiliare wie RAMP und SAMP oder Oxazolidinon-Auxiliare verwendet werden.

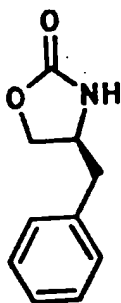
30

Die Synthese der Enantiomeren der 2-n-Propyl-4-hexinsäure mit Hilfe chiraler Oxazolidinon-Auxiliare basiert auf der asymmetrischen Alkylierung von chiralen Imid-Enolaten, die 1982 von Evans et al. beschrieben wurde (J. Am. Chem. Soc. 104, 1737-1739

dienen beispielsweise die im Handel erhältlichen Oxazolidinone (XV) und (XVI).

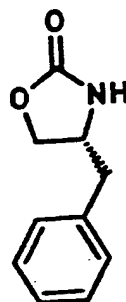
5

(XV)



10

(XVI)



15

Beispiel 7

Synthese von R-2-n-Propyl-4-hexinsäure

20

a) S-4-Benzyl-3-(1-oxopentyl)-2-oxazolidinon (XVII)

Das Alkylierungsmittel 1-Brom-2-butan wurde analog der von Schulte und Reiss in Chem. Berichte 87, 964 - 979 (1954) beschriebenen Methode dargestellt. 250 mMol Oxazolidinon in 330 ml absolutem THF werden bei -78°C, tropfenweise mit 156,0 ml (255 mMol) n-BuLi (1,6 M in n-Hexan) versetzt (die orange-rote Farbe des Dianions muß gerade erhalten bleiben). Nach 1 Stunde Rühren werden 30,7 ml (255 mMol) frisch destilliertes Valeroylchlorid hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 4 Stunden gerührt. Nach beendeter Acylierung wird die Reaktion durch Hinzugabe halbgesättigter Ammoniumchloridlösung (200 ml) abgebrochen. Im Wasserstrahlvakuum werden die flüchtigen Bestandteile abgezogen und der Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert (3 x 200 ml). Die vereinigten

35

organischen Phasen werden zunächst mit Wasser, dann mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das gelbe, kristalline N-acylierte Oxazolidinon-Rohprodukt wird durch Umkristallisieren in n-Pentan gereinigt.

$[\alpha]_D^{22} = 53,2$ ($c = 2,4$, Chloroform)

Ausbeute: 65,3 g (96%)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz/ CDCl_3): $\delta = 0,95$, (t, $J = 6,5$ Hz, 3H, 5'-H), 1,42 (dt, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 6,5$ Hz, 2H, 4'-H), 1,60-1,75 (m, 2H, 3'-H), 2,77 (dd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 2,83 - 3,05 (m, 2H, 2'-H), 3,30 (dd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 3\text{Hz}$, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 4,12 - 4,24 (m, 2H, 5-H), 4,63 - 4,73 (m, 1H, 4-H), 7,18 - 7,37 (m, 5H, C_6H_5).

b) (4S,2'R)-4-Benzyl-3-(1-oxo-2-n-propyl-4-hexinyl)-2-oxazolidinon

Die Synthese des herzustellenden alkylierten Oxazolidinons erfolgt, indem 65 mMol N-acyliertes Oxazolidinon in 25 ml absolutem THF bei -78°C tropfenweise zu 70 mMol einer frisch bereiteten LDA-Lösung (hergestellt aus 9,8 ml Diisopropylamin in 85 ml absolutem THF und 43,8 ml n-BuLi (1,6 M in n-Hexan)) hinzugegeben. Nach 30 Minuten Rühren wird das Lithium-Enolat schnell mit 80 mMol 1-Brom-2-butan versetzt und die Reaktionsmischung in sehr kurzer Zeit auf -20°C und dann innerhalb von 6 Stunden auf 10°C erwärmt. Die Reaktion wird durch Hinzugabe halbgesättigter Ammoniumchloridlösung abgebrochen (200 ml). Die flüchtigen Bestandteile werden im Wasserstrahlvakuum abgezogen, der Rückstand angesäuert (1 molarer HCl) und mit Methylenchlorid extrahiert (3 x 200 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit Wasser, dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das gelbe,

ölige Alkylierungsprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester = 95/5).

5 Ausbeute: 17,6 g (73 %).
[α]_D²⁴ = + 68,6 (c = 2,2, Chloroform)

10 ¹H-NMR (270MHz/CDCl₃): δ = 0,86-0,99 (m, 3H, 3"-H), 1,25-1,46 (m, 2H, 2"-H), 1,48-1,63 (m, 1H, 1"-H_a), 1,65-1,82 (m, 1H, 1"-H_b), 1,76 (t, J = 3 Hz, 3H, 6'-H), 2,49 (mc, 2H, 3'-H), 2,77 (dd, J₁ = 13,5 Hz, J₂ = 9,5 Hz, 1H, C₆H₅CH_a), 3,29 (dd, J₁ = 13,5 Hz, J₂ = 3Hz, 1H, C₆H₅CH_b), 4,96 (dt, J₁ = J₂ = 7 Hz, 1H, 2'-H), 4,12-4,25 (m, 2H, 5-H), 4,67-4,77 (m, 1H 4-H), 7,19-7,38 (m, 5H, C₆H₅). Das Multiplett von 1"-H wird vom
15 Triplet der 6'-Protonen teilweise überdeckt.

c) R-2-n-Propyl-4-hexinsäure (R-VII)

20 Zu einer auf 5°C gekühlten Lösung von 30 mMol Alkylierungsprodukt aus b) in 400 ml THF/Wasser (3:1) werden zunächst 23,2 ml (136 mMol) Wasserstoffperoxid (30 %-ig in Wasser) und anschließend 2,5 g (60 mMol) Lithiumhydroxid-Monohydrat in 65 ml Wasser hinzugetropft. Nach 6 Stunden Rühren ist die
25 Reaktion beendet und wird durch Hinzutropfen einer Lösung von 28,4 g (225 mMol) Natriumsulfit in 120 ml Wasser unterbrochen. THF wird im Wasserstrahlvakuum abgezogen und die zurückbleibende wäßrige Phase mit 5 molarer Natronlauge
30 alkyliert (pH > 10). Das Oxazolidinon wird durch Ausschütteln mit Methylenchlorid (3 x 200 ml) extrahiert und aus der organischen Phase zurückgewonnen. Die wäßrige Phase wird mit 1 molarer HCl angesäuert (pH > 2) und mit Diethylether ausgeschüttelt (3 x 200 ml). Die vereinigten Etherphasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Die Carbonsäure wird durch zweimalige Destillation im Hochvakuum gereinigt.

Ausbeute: 4,1 g (88 %)

$[\alpha]_D^{25} = -2,2$ (c = 2,3, Chloroform);
Enantiomerenüberschuß = 96 %

5

Die ^1H -NMR (270MHz/ CDCl_3)- und ^{13}C -NMR (270MHz/ CDCl_3)-Spektren sind identisch mit denen der racemischen Verbindung VII.

Beispiel 8

10

S-2-n-Propyl-4-hexinsäure (S-VII)

a) R-4-Benzyl-3-(1-oxopentyl)-2-oxazolidinon (XIX)

15

Ausgehend von Verbindung (XVI) wird nach dem oben unter Beispiel 7 beschriebenen Verfahren R-4-Benzyl-3-(1-oxopentyl)-2-oxazolidinon in einer Ausbeute von 63,4 g (97 %) erhalten.

$[\alpha]_D^{24} = 52,5$ (c = 2,0, Chloroform)

20

b) (4R,2'S)-4-Benzyl-3-(1-oxo-2-n-propyl-4-hexinyl)-2-oxazolidinon (XX)

Die Synthese erfolgt wie im vorherigen Beispiel beschrieben.

25

Ausbeute: 18,4 g (76 %)

$[\alpha]_D^{22} = 67,2$ (c = 2,0, Chloroform)

c) S-2-n-Propyl-4-hexinsäure (S-VII)

30

Die Synthese erfolgt wie im vorhergehenden Beispiel beschrieben.

Ausbeute: 4,0 g (87%)

35

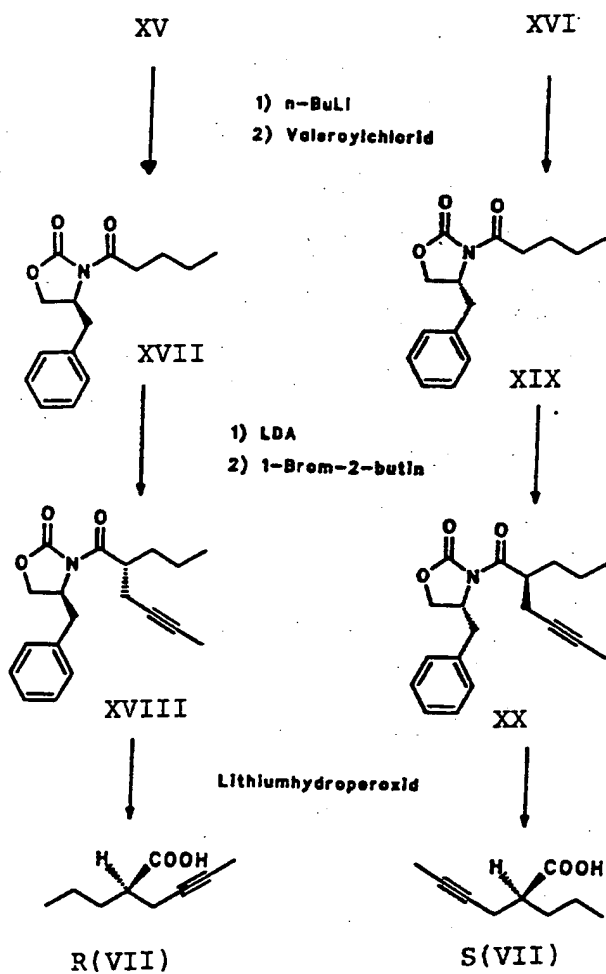
$[\alpha]_D^{25} = + 2,1$ (c = 2,2, Chloroform)

Enantiomerenüberschuß = 94 %

Die ^1H -NMR (270MHz/ CDCl_3)- und ^{13}C -NMR (270MHz/ CDCl_3)-Spektren sind identisch mit denen der racemischen Verbindung VII.

5

Reaktionsschema



Die Enantiomere der übrigen erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls gemäß dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden, wobei dann lediglich die jeweiligen Reagenzien entsprechend dem gewünschten Substitutionsmuster auszuwählen sind.

5

Von den gebildeten Enantiomeren wird das jeweilige R-Enantiomer wegen seiner geringeren Teratogenität bevorzugt.

10 In den folgenden Tabellen ist gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen hinsichtlich der antiepileptischen Wirkung, der sedativen Wirkung und der teratogenen Wirkung bzw. der Exencephaliewirkung den bisher bekannten als Antiepileptikum in Frage kommenden Verbindungen überlegen sind.

15 Die antikonvulsiven, sedierenden und teratogenen Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden nach den im folgenden beschriebenen Verfahren bestimmt.

Die antikonvulsive Wirkung der erfindungsgemäßen Carbonsäuren
20 wurde gegenüber subcutan verabreichtem, konvulsiv wirkendem Pentetrazol (PTZ), in Anlehnung an den von Swinyard et al., Laboratory evaluation of antiepileptic drugs, Review of laboratory methods, Epilepsia 10, 107-119 (1969) beschriebenen subcutanen Pentetrazol-Krampf-Test (PTZ-Test), bestimmt. Pro Sub-
25 stanz und Dosis werden Gruppen von 5 bis 8 Mäusen (NMRI oder Swiss albino) verwendet. Die Lösungen der Natriumsalze der Carbonsäuren werden den Mäusen i.p. injiziert (1,50 mMol/kg); 15 Minuten später wird eine Lösung von 65 mg PTZ in 10 ml physiologischer Natriumchlorid-Lösung/kg Körpergewicht subcutan in
30 eine Hautfalte am Nacken appliziert. Die Tiere werden anschließend 30 Minuten lang beobachtet. Die Tiere, bei denen in diesem Zeitraum keine klonischen Spasmen auftreten, die mindestens 5 Sekunden anhalten, gelten im Sinne des PTZ-Tests als geschützt. PTZ allein bewirkt nach 6 bis 12 Minuten, sowohl in
35 NMRI- als auch in Swiss albino-Mäusen klonische Spasmen, die

länger als 5 Sekunden andauern. Diese klonischen Spasmen gehen nicht in tonische Krämpfe über.

- Die Bestimmung der teratogenen Wirkung der erfindungsgemäßen Carbonsäuren wurde nach dem von Nau in Toxicol. Appl. Pharmacol. 80, 243 - 250 (1985) für die Untersuchung von Valproinsäure und anderen Verbindung beschriebenen Exencephalie-Modell in der Maus durchgeführt. Weibliche NMRI-Mäuse werden zwischen 6.00 und 9.00 Uhr mit männlichen NMRI-Mäusen gepaart. Als Tag Null der Schwangerschaft gelten die ersten 24 Stunden nach der Konzeption. Die Lösung der Natriumsalze der Carbonsäuren werden den Mäusen am Tag 8 der Schwangerschaft zwischen 7.00 und 9.00 Uhr i.p. injiziert. Am Tag 18 der Schwangerschaft, zwischen 9.00 und 12.00 Uhr, werden die Tiere mit Diethylether eingeschläfert und anschließend wird der Uterus entnommen. Die Zahl der Implantationsstellen und die der Resorptionen und toten Feten (Embryoletalität) wird festgestellt. Jeder lebende Fetus wird gewogen und auf Exencephalie untersucht.
- Die sedierende Wirkung (maternale Toxizität) der erfindungsgemäßen Carbonsäuren wurde mit Hilfe des Rotorod-Toxizitäts-Tests bestimmt, der von Dunham und Miya beschrieben wurde (The note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice, J.Am. Pharm. Assoc. 46, 208-209 (1957)). Die Lösungen der Natriumsalze der Carbonsäuren werden den Mäusen in einer Dosis von 1,50 mMol/kg i.p. injiziert. 15 Minuten später wird untersucht, ob die Tiere noch in der Lage sind, sich auf der sich mit 15 UpM drehenden Stange des Rotorod-Apparates (Rotorod, Ugobasile, Italien) 1 Minute lang zu halten. Diese Untersuchung wird für jede Substanz an 5 bis 7 Mäusen durchgeführt. Die Mäuse müssen sich, vor Verabreichung der Verbindungen, mindestens 5 Minuten lang auf der Stange des Rotorod-Apparates halten können.

Tabelle 1

Teratogenität von VPA und ihren Analogen

| Substanz | Dosis (mmol/ kg) | Lebende Feten (n) | Feten- gewicht (g) | Embryo- letalität ^a (%) | Exence- phalie ^b (%) |
|---|------------------------|-------------------------|--------------------------|--|---------------------------------------|
| (I) R ¹ -R ⁶ =H | 3,00 | 122 | 1,07 ± 0,10 | 49 | 42 |
| (I) R ¹ =CH ₃ , R ² -R ⁶ =H | 3,00 | 79 | 1,24 ± 0,07 | 3 | 1 |
| (VIII) | 3,00 | 108 | 1,13 ± 0,07 | 18 | 5 |
| (II) R ³ =CH ₃ , R ¹ , R ² , R ⁴ , R ⁵ =H | 3,00 | 40 | 1,19 ± 0,10 | 18 | 0 |
| (II) R ¹ =CH ₃ , R ² -R ⁶ =H | 3,00 | 46 | 1,23 ± 0,07 | 4 | 0 |
| (XII) | 2,47 | 13 | 0,86 ± 0,07 | 80 | 92 |
| (III) R ⁴ =CH ₃ , R ¹ -R ³ , R ⁵ =H | 3,00 | 69 | 1,19 ± 0,06 | 9 | 3 |
| (XIII) | 3,00 | 115 | 1,07 ± 0,10 | 17 | 35 |
| (V) | 3,00 | 128 | 1,15 ± 0,08 | 12 | 1 |
| (VI) | 3,00 | 86 | 1,20 ± 0,09 | 6 | 0 |
| Kontrolle NaCl | 3,00 | 126 | 1,14 ± 0,05 | 6 | 0 |

^a Resorptionen und tote Feten als Prozentsatz der gesamten Implantate^b Prozentsatz der lebenden Feten mit Exencephalie

Tabelle 2

Antikonvulsive und lebende Wirkungen der Verbindungen 15 Minuten
nach i.p. Verabreichung von 1,5 mMol Na-Salz/kg

| Substanz | s.c. PTZ- Krampfrest ¹ % | Rotorod- Toxizitätstest ² % | ClogP |
|---|---|--|-------|
| (I) R ¹ -R ⁵ =H | 100 | 33 | 2,720 |
| (I) R ¹ =CH ₃ , R ² -R ⁵ =H | 100 | 67 | 3,119 |
| (VIII) | 100 | 20 | 2,635 |
| (II) R ² =CH ₃ , R ¹ , R ² , R ⁴ , R ⁵ =H | 80 | 67 | 2,590 |
| (II) R ¹ =CH ₃ , R ² -R ⁵ =H | 100 | 33 | 2,590 |
| (XII) | 38 | 20 | 1,312 |
| (III) R ⁴ =CH ₃ , R ¹ -R ³ , R ⁵ =H | 60 | 13 | 1,711 |
| (XIII) | 63 | 29 | 2,176 |
| (V) | 100a | 0 | 2,575 |
| (VI) | 100a | 0 | 2,575 |

^a 100 % bei 1,25 mMol/kg

¹ Prozentsatz Schutz von s.c. Pentylentetrazol-induzierten Krampfanfällen

² Prozentsatz Mäuse mit minimalen neurologischen Defiziten

Tabelle 3
Mittlere antikonvulsive Dosis, relative Wirksamkeit (verglichen mit VPA) und Steigung der Regressionsgeraden

| Substanz | ED ₅₀ (mMol/kg) | Relative Wirksamkeit | Steigung der Regressionsgeraden |
|---|-------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| (I) R ¹ -R ³ =H | 0,71 (0,48-1,08)* | 1 | 1,66 (0,96-2,74)* |
| (I) R ¹ =CH ₃ , R ² -R ³ =H | 0,64 (0,41-1,01) | 1,11 | 1,46 (0,98-2,18) |
| (VIII) | 0,96 (0,64-1,44) | 0,74 | 1,61 (1,02-2,54) |
| (II) R ³ =CH ₃ , R ¹ , R ² , R ⁴ , R ⁵ =H | 1,12 (1,03-1,49) | 0,63 | 1,29 (1,04-1,48) |
| (II) R ¹ =CH ₃ , R ² -R ³ =H | 0,78 (0,52-1,16) | 0,91 | 1,38 (1,02-1,87) |
| (XII) | 1,78 (1,19-2,67) | 0,39 | 1,91 (1,02-3,59) |
| (XII) | 1,29 (1,00-1,67) | 0,54 | 1,48 (1,00-2,21) |
| (V) | 0,84 (0,56-1,28) | 0,85 | 1,45 (0,98-2,15) |
| (VI) | 1,01 (0,81-1,26) | 0,70 | 1,33 (1,10-1,61) |

Ergebnisse berechnet gemäß Litchfield und Wilcoxon, J.Pharmacol.Exp.Ther. 96, 99-113 (1949) * 95 % Konfidenzintervall

Tabelle 4

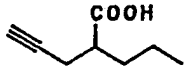
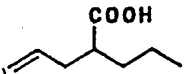
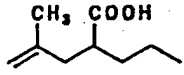
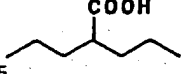
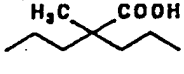
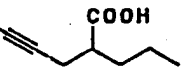
Vergleich der Wirksamkeiten erfindungsgemäßer
Verbindungen mit der von bekannten Verbindungen

5

10

15

20

| | | Antikonvulsive Wirksamkeit ** | Sedative Wirksamkeit ** | Teratogene Wirksamkeit * |
|-------------------------------------|---|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| (XII) |  | 0.4 | 0.6 | (92%) |
| (XIII) |  | 0.5 | 0.9 | 35% |
| (V) |  | 0.9 | 0.0 | 1% |
| (I) |  | 1.0 | 1.0 | 42% |
| (R ¹ -R ⁵ =H) | | | | |
| (XIV) |  | 1.7 | 2.4 | 2% |
| (VII) |  | 2.5 | 0.0 | 3% |

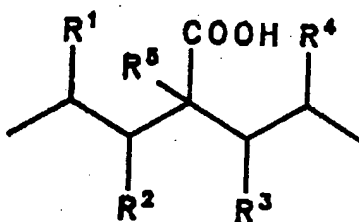
25

* Prozentsatz der lebenden Feten mit Exencephalie

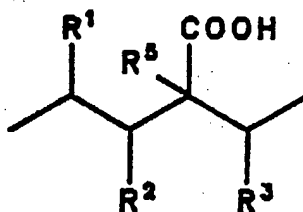
** bezogen auf Valproinsäure

Patentansprüche

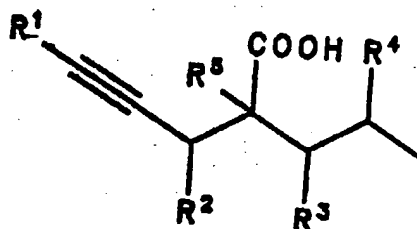
1. Verbindungen mit der Formel



(I),

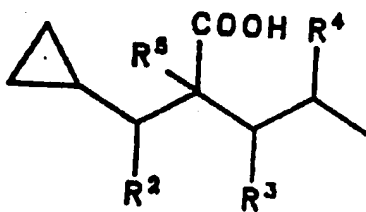


(II),



(III),

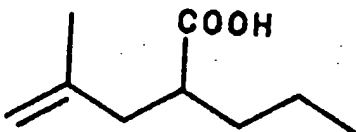
oder



(IV),

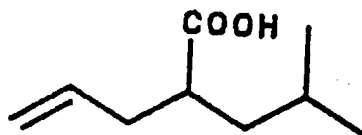
wobei die Verbindungen der Formel (I) und (II) auch ein- oder mehrfach ungesättigt sein können, in denen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe sind, R^5 Wasserstoff oder eine C_1 - C_2 -Alkylgruppe ist und bei den Verbindungen der Formeln (I) und (II) mindestens einer der Reste R^1 bis R^4 von Wasserstoff verschieden ist, wobei die Verbindungen der Formel (I), wenn am Kohlenstoffatom in der 2-Position ein Asymmetriezentrum vorhanden ist, in Form ihres Racemats, ihrer reinen Enantiomere oder eines vom Racemat verschiedenen Gemisches ihrer Enantiomere vorliegen und die Verbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) in Form ihrer reinen Enantiomere oder eines vom Racemat verschiedenen Gemisches ihrer Enantiomere vorliegen, wobei die Verbindungen der Formel (III), wenn sie an mindestens an einer anderen als der 5-Position alkyliert sind, und die Verbindungen der Formel (IV), wenn sie mindestens einfach alkyliert sind, auch in Form ihres Racemats vorliegen, sowie pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 bis R^5 Wasserstoff oder Methylgruppen sind.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formeln (I) und (II) am Kohlenstoffatom in der 4-Position und/oder 2'-Position ungesättigt sind.
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Formel

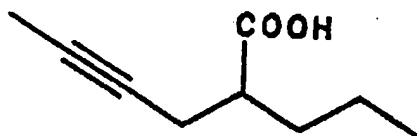


(V),

- 29 -

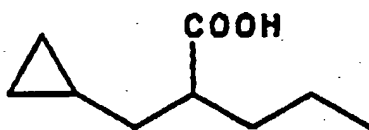


(VI),



(VII)

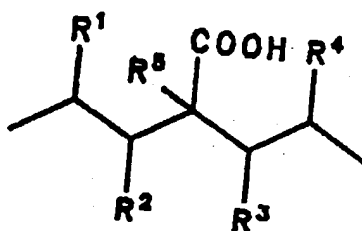
oder



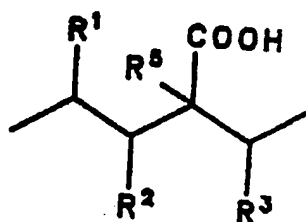
(VIII)

aufweisen.

5. Antiepileptikum, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der Formel

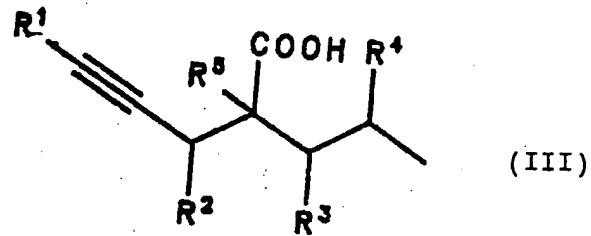


(I),

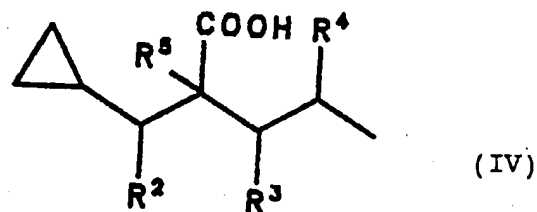


(II),

- 30 -



oder

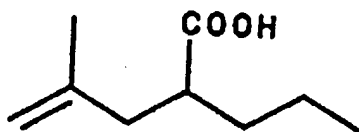


wobei die Verbindungen der Formeln (I) und (II) auch ein- oder mehrfach ungesättigt sein können, umfaßt, in denen R¹, R², R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe sind, R⁵ Wasserstoff oder eine C₁-C₂-Alkylgruppe ist und bei den Verbindungen der Formeln (I) und (II) mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ von Wasserstoff verschieden ist, wobei die Verbindung der Formel (I), wenn am Kohlenstoffatom in der 2-Position ein Asymmetriezentrum vorhanden ist, und die Verbindung der Formeln (II), (III) und (IV) in Form ihres Racemats, ihrer reinen Enantiomere oder eines vom Racemat verschiedenen Gemisches ihrer Enantiomere vorliegen, oder pharmazeutisch verträgliche Salze derselben.

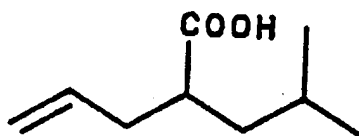
6. Antiepileptikum nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R¹ bis R⁵ Wasserstoff oder Methylgruppen sind.
7. Antiepileptikum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung außerdem am Kohlenstoffatom in der 4-Position und/oder 2'-Position ungesättigt ist.

- 31 -

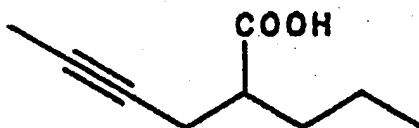
8. Antiepileptikum nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung die Formel



(V),

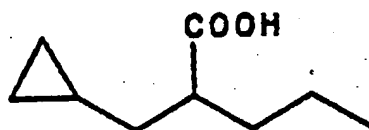


(VI),



(VII)

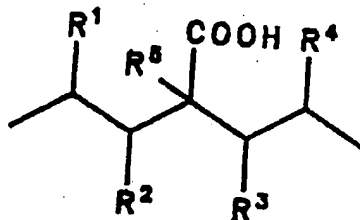
oder



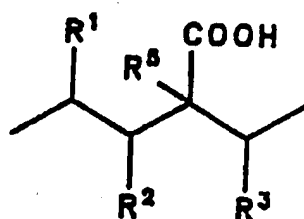
(VIII)

aufweist.

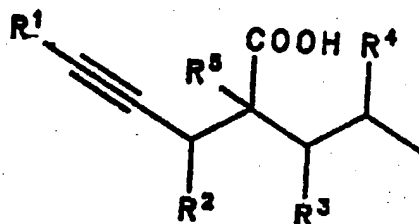
9. Verwendung einer Verbindung der Formel



(I),

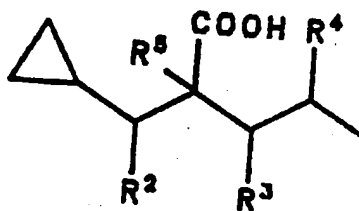


(II),



(III)

oder

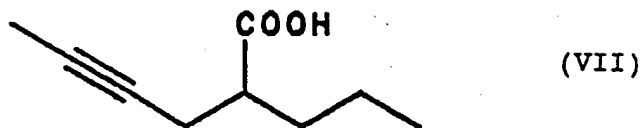
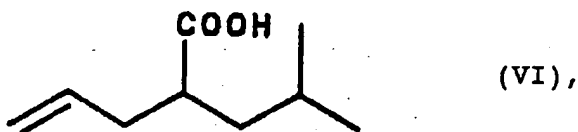
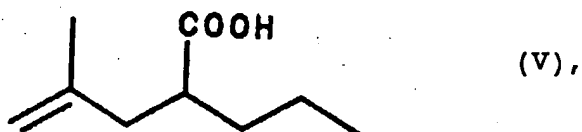


(IV),

wobei die Verbindungen der Formeln (I) und (II) auch ein- oder mehrfach ungesättigt sein können, in denen R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe sind, R⁵ Wasserstoff oder eine C₁-C₂-Alkylgruppe ist und bei den Verbindungen der Formeln (I) und (II) minde-

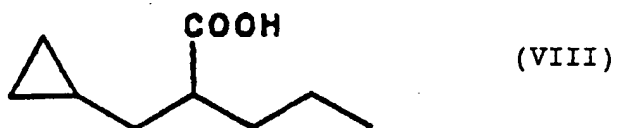
stens einer der Reste R^1 bis R^4 von Wasserstoff verschieden ist, wobei die Verbindung der Formel (I), wenn am Kohlenstoffatom in der 2-Position ein Asymmetriezentrum vorhanden ist, und die Verbindung der Formeln (II), (III) und (IV) in Form ihres Racemats, ihrer reinen Enantiomere oder eines vom Racemat verschiedenen Gemisches ihrer Enantiomere vorliegen, oder pharmazeutisch verträgliche Salze derselben als Antiepileptikum.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 bis R^5 Wasserstoff oder Methylgruppen sind.
11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung außerdem am Kohlenstoffatom in der 4-Position und/oder 2'-Position ungesättigt ist.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung die Formel



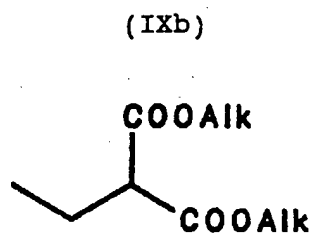
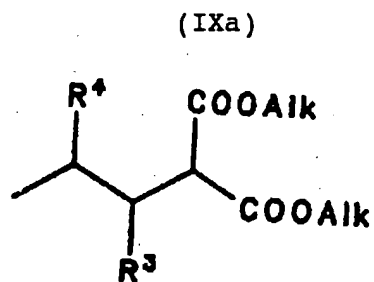
- 34 -

oder

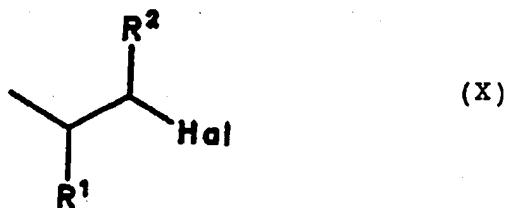


aufweist.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln (I) bis (IV), dadurch gekennzeichnet, daß ein 2-Alkylmalonsäuredialkylester der Formel

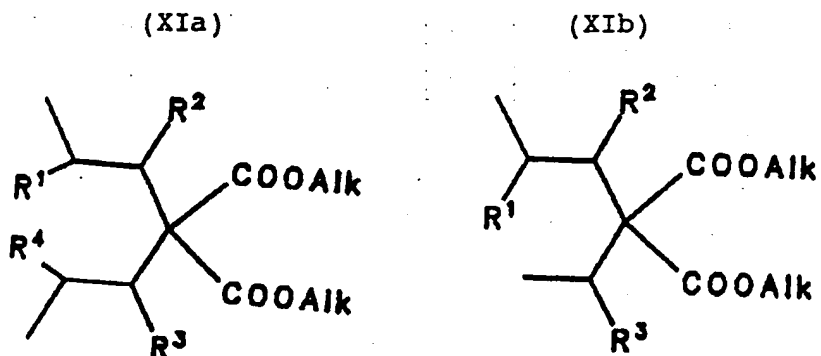


mit einer Base deprotoniert und einem Alkylierungsmittel der Formel



Alk = Methyl, Ethyl

am Kohlenstoffatom in der 2-Position alkyliert wird, der dialkylierte Malonsäurediethylester der Formel



alkalisch verseift und unter Erhitzen decarboxyliert wird.

14. Verfahren zur Herstellung der Enantiomere der Verbindungen der Formeln (I) bis (IV), dadurch gekennzeichnet, daß aus dem Oxazolidinon (XV) oder (XVI) unter Verwendung von Valeroylchlorid oder Butanoylchlorid das entsprechende N-acylierte Oxazolidinon gebildet wird, welches nach Erzeugung des anions mit dem jeweiligen Alkylierungsmittel (X) alkyliert wird und sich nach Abspaltung des Oxazolidinons das jeweilige gewünschte Enantiomer ergibt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 93/00861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 C 07 C 53/128, C 07 C 53/132, C 07 C 57/03, C 07 C 57/18,
C 07 C 51/00, A 61 K 31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 C 07 C 53/00, C 07 C 51/00, C 07 C 57/00,
A 61 K 31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | US, A, 3 325 361 (H.E.J.M. MEUNIER) 13 June 1967 (13.06.67), examples 1,2; column 1, lines 14-40 | 1,5,9 |
| A | EP, A2, 0 293 752 (DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH) 7 December 1988 (07.12.88), page 2, lines 1-37 | 1,5 |
| A | DE, A1, 2 854 195 (TECHNOCHEMIE GMBH) 26 June 1980 (26.06.80), claim; example | 13 |
| A | DE, A, 2 146 417 (WSESOJUSNY NAUTSCHNO) 22 March 1973 (22.03.73), examples | 1 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 November 1993 (04.11.93)

Date of mailing of the international search report

7 December 1993 (07.12.93)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/DE 93/00861

Internationales Aktenzeichen

| | | |
|---|--|---|
| I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| Int.Cl. ⁵ C 07 C 53/128, C 07 C 53/132, C 07 C 57/03, C 07 C 57/18, C 07 C 51/00, A 61 K 31/19 | | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE | | |
| Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷ | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | |
| Int.Cl. ⁵ | C 07 C 53/00, C 07 C 51/00, C 07 C 57/00, A 61 K 31/00 | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸ | | |
| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ | | |
| Art [*] | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
| X | US, A, 3 325 361 (H.E.J.M. MEUNIER) 13 Juni 1967 (13.06.67), Beispiele 1,2; Spalte 1, Zeilen 14-40. -- | 1, 5, 9 |
| A | EP, A2, 0 293 752 (DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH) 07 Dezember 1988 (07.12.88), Seite 2, Zeilen 1-37. -- | 1, 5 |
| A | DE, A1, 2 854 195 (TECHNOCHEMIE GMBH) 26 Juni 1980 (26.06.80), Anspruch; Beispiel. -- | 13 |
| A | DE, A, 2 146 417 (WSESOJUSNY NAUTSCHNO) 22 März 1973 (22.03.73), -- | 1 |
| <p>[*] Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> | | |
| IV. BESCHEINIGUNG | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 04. November 1993 | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts - 7. 12. 93 |
| Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt | | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten HOFBAUER e.h. |

| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) | | |
|--|---|--------------------|
| Art * | Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| | <p>Beispiele. -----</p> | |

ANHANG

zum internationalen Recherchen-
bericht über die internationale
Patentanmeldung Nr.

ANNEX

to the International Search
Report to the International Patent
Application No.

ANNEXE

au rapport de recherche inter-
national relatif à la demande de brevet
international n°

PCT/DE 93/00861 SAE 78987

In diesem Anhang sind die Mitglieder
der Patentfamilien der im obenge-
nannten internationalen Recherchenbericht
angeführten Patentedokumente angegeben.
Diese Angaben dienen nur zur Unter-
richtung und erfolgen ohne Gewähr.

This Annex lists the patent family
members relating to the patent documents
cited in the above-mentioned inter-
national search report. The Office is
in no way liable for these particulars
which are given merely for the purpose
of information.

La présente annexe indique les
membres de la famille de brevets
relatifs aux documents de brevets cités
dans le rapport de recherche inter-
national visée ci-dessus. Les renseigne-
ments fournis sont donnés à titre indica-
tif et n'engagent pas la responsabilité
de l'Office.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument Patent document cited in search report Document de brevet cité dans le rapport de recherche | Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication | Mitglied(er) der Patentfamilie Patent family member(s) Membre(s) de la famille de brevets | Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication |
|---|--|--|--|
| US A 3325361 | | keine - none - rien | |
| EP A2 293752 | 07-12-88 | DE A1 3718803 EP A3 293752 US A 4945180 | 15-12-88 05-09-90 31-07-90 |
| DE A1 2854195 | 26-06-80 | keine - none - rien | |
| DE A1 2146417 | 22-03-73 | DE B2 2146417 DE C3 2146417 | 26-02-76 07-10-76 |